

JP 00/4036

日 本 国 特 許 庁

21.06.00

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1999年 6月22日

REC'D 11 AUG 2000

WIPO PCT

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第175070号

出 願 人
Applicant (s):

武田薬品工業株式会社

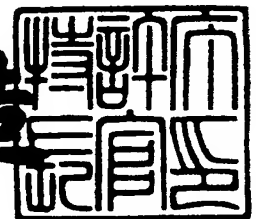
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 7月28日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3058398

【書類名】 特許願

【整理番号】 A99110

【提出日】 平成11年 6月22日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D233/64
A61K 31/415

【発明の名称】 イミダゾール誘導体の製造法

【請求項の数】 11

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県生駒市北新町 4 - 6 - 3 0 1

【氏名】 川上 淳一

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100073955

【弁理士】

【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

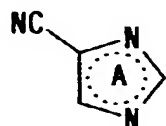
【書類名】 明細書

【発明の名称】 イミダゾール誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式：

【化 1】



(I)

〔式中、A 環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示す。〕で表される化合物またはその塩と式：

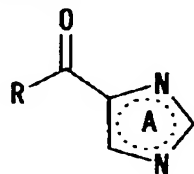
【化 2】



(II)

〔式中、R は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 M^1 はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^1$ (Y^1 はハロゲン原子を示す。) で示される基を示す。〕で表される化合物とを反応させ、ついで生成物を酸と接触させることを特徴とする式：

【化 3】

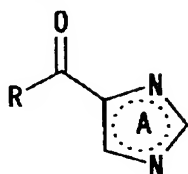


(III)

〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項 2】 式：

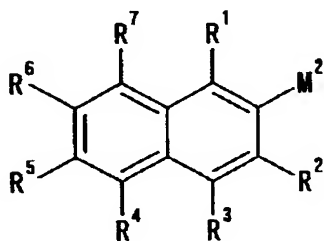
【化 4】



(III)

〔式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、A環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示す。〕で表される化合物またはその塩と式：

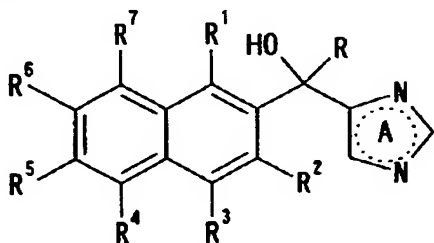
【化 5】



(IV)

〔式中、M²はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^2$ (Y²はハロゲン原子を示す。)で示される基を、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示す。〕で表される化合物とを反応させることを特徴とする式：

【化 6】

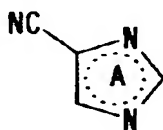


(V)

〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項 3】 式：

【化 7】



(I)

〔式中、A 環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示す。〕で表される化合物またはその塩と式：

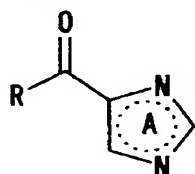
【化 8】



(II)

〔式中、R は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 M^1 はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^1$ (Y^1 はハロゲン原子を示す。) で示される基を示す。〕で表される化合物とを反応させ、ついで生成物を酸と接触させることにより式：

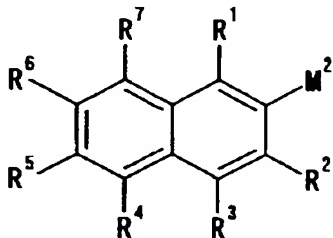
【化 9】



(III)

〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩を得、ついでこれと式：

【化 10】

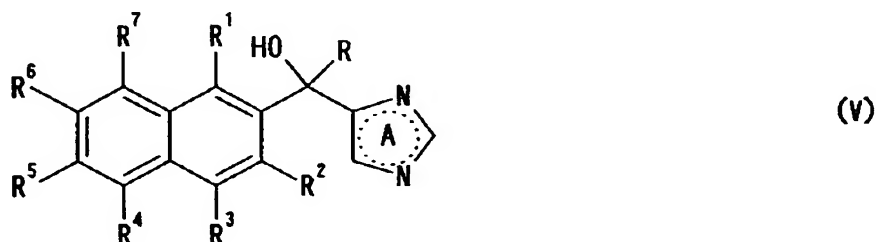


(IV)

〔式中、 M^2 はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^2$ (Y^2 はハロゲン原子を示す。) で示される基を、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ

独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示す。] で表される化合物とを反応させることを特徴とする式：

【化 1 1】



[式中、各記号は前記と同意義である。] で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項 4】 式：

【化 1 2】



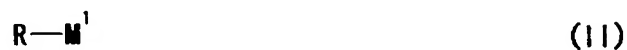
[式中、A環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示す。] で表される化合物またはその塩とヒドロキシルアミンまたはその塩とを反応させ、生成物を脱水反応に付すことにより式：

【化 1 3】



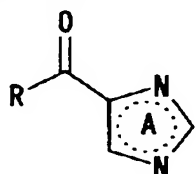
[式中、A環は前記と同意義である。] で表される化合物またはその塩を得、これと式：

【化 1 4】



〔式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 M^1 はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^1$ (Y^1 はハロゲン原子を示す。)で示される基を示す。〕で表される化合物とを反応させ、ついで生成物を酸と接触させることにより式：

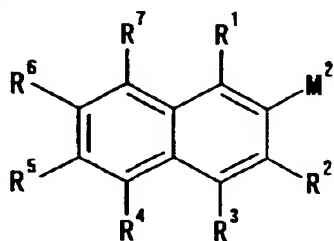
【化 15】



(III)

〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩を得、ついでこれと式：

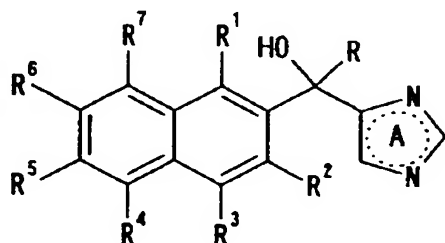
【化 16】



(IV)

〔式中、 M^2 はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^2$ (Y^2 はハロゲン原子を示す。)で示される基を、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示す。〕で表される化合物とを反応させることを特徴とする式：

【化 17】



(V)

〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項5】化合物（I）、（III）、（V）および（VI）のA環が1位または3位が保護されていてもよいイミダゾール環である請求項1、2、3または4記載の製造法。

【請求項6】Rが置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいピリジル基である請求項1、2、3または4記載の製造法。

【請求項7】Rが低級アルケニル基、シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基または置換基としてハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル基である請求項1、2、3または4記載の製造法。

【請求項8】RがC₁₋₆アルキル基である請求項1、2、3または4記載の製造法。

【請求項9】Rがイソプロピル基である請求項1、2、3または4記載の製造法。

【請求項10】式（I）で表される化合物またはその塩と式（II）で表される化合物との反応生成物を硫酸と接触させる請求項1、3または4記載の製造法。

【請求項11】1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノン。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬等の分野において重要な各種イミダゾール化合物の合成中間体として有用なまたはステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害作用等の医薬効果を有するナフタレン誘導体およびその中間体の製造法に関する。

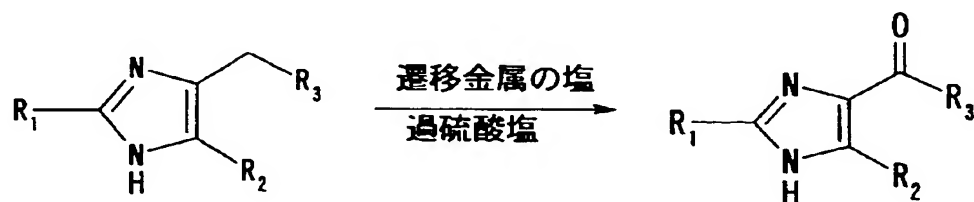
【0002】

【従来の技術】

これまで芳香族化合物にアルカノイル基が置換した化合物の合成法としては、たとえばつぎのような反応が知られている。

① 特開平 7-285945 には、

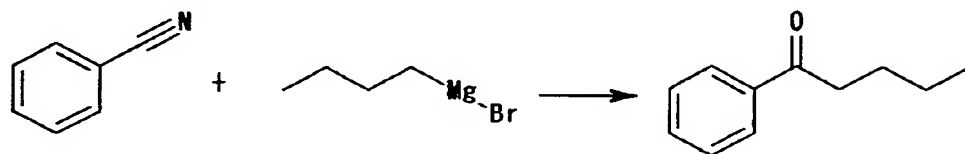
【化 18】



(式中、 R_1 、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基などを、 R_3 は水素原子、アルキル基、アリール基などを示す。) で表される反応が、

② Bull. soc. chim. Belg., 31巻, p397頁, 1922年には

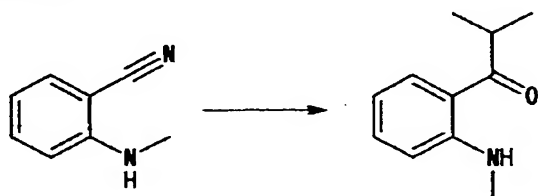
【化 19】



で表される反応が、

③ Tetrahedron 49(7), 1431, (1993) には

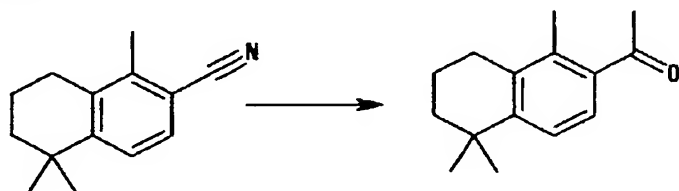
【化 20】



で表される反応が、また

④ J.Org.Chem. 59(17), 4844 (1994) には

【化 21】



で表される反応が記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】および【課題を解決するための手段】

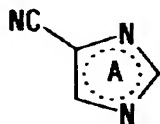
本発明者は、合成中間体として有用なまたはステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害作用等を有する下記一般式(V)またはその中間体で表される化合物の製造法につき鋭意検討し、下式(VI)で表される化合物から下式(I)で表される化合物、下式(III)で表される化合物を経て下式(V)で表される化合物を合成したところ、予想外にも工程数が少なく、収率がよく、しかも重金属化合物を用いる必要がない等工業的に有利に下式(V)で表される化合物が得られることを見出した。

【0004】

すなわち本発明は、

(1) 式：

【化22】



(I)

[式中、A環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示す。]で表される化合物またはその塩と式：

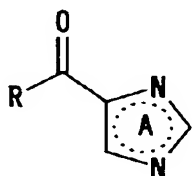
【化23】



(II)

[式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 M^1 はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^1$ (Y^1 はハロゲン原子を示す。)で示される基を示す。]で表される化合物とを反応させ、ついで生成物を酸と接触させることを特徴とする式：

【化 2 4】

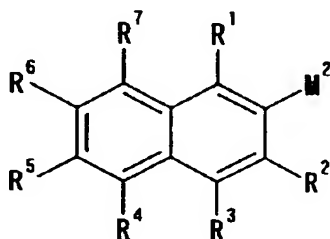


(III)

〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法、

(2) 式 (III) で表される化合物またはその塩と式：

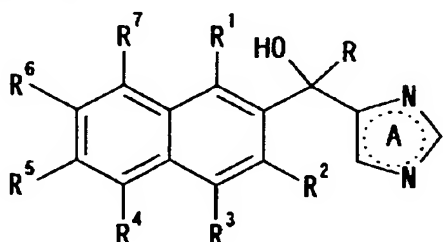
【化 2 5】



(IV)

〔式中、 M^2 はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^2$ (Y^2 はハロゲン原子を示す。)で示される基を、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示す。〕で表される化合物とを反応させることを特徴とする式：

【化 2 6】



(V)

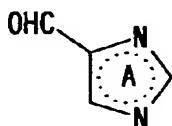
〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法、

(3) 式 (I) で表される化合物またはその塩と式 (II) で表される化合物と

を反応させ、ついで生成物を酸と接触させることにより式 (III) で表される化合物またはその塩を得、ついでこれと式 (IV) で表される化合物とを反応させることを特徴とする式 (V) で表される化合物またはその塩の製造法、

(4) 式:

【化 27】



(VI)

[式中、A環は前記と同意義である。] で表される化合物またはその塩とヒドロキシルアミンまたはその塩とを反応させ、生成物に脱水剤を反応させることにより式 (I) で表される化合物またはその塩を得、これと式 (II) で表される化合物とを反応させ、ついで生成物を酸と接触させることにより式 (III) で表される化合物またはその塩を得、ついでこれと式 (IV) で表される化合物とを反応させることを特徴とする式 (V) で表される化合物またはその塩の製造法、

(5) 化合物 (I)、(II)、(V) および (VI) の A 環が 1 位または 3 位が保護されていてもよいイミダゾール環である上記 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法、

(6) R が置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいピリジル基である上記 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法、

(7) R が低級アルケニル基、シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基または置換基としてハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル基である上記 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法、

(8) R が C_{1-6} アルキル基である上記 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法、

(9) R がイソプロピル基である上記 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法、

(10) 式 (I) で表される化合物またはその塩と式 (II) で表される化合物

との反応生成物を硫酸と接触させる上記(1)、(3)または(4)記載の製造法、

(11) 1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノン、等に関する。

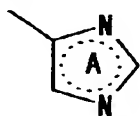
【0005】

上記式中、 M^1 および M^2 で示されるアルカリ金属原子としては、たとえばナトリウム原子、カリウム原子、リチウム原子などが挙げられる。

Y^1 および Y^2 で示されるハロゲン原子としては、たとえばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

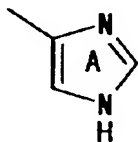
上記式(I)、(III)、(V)および(VI)中、A環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示し、式：

【化28】

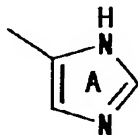


は

【化29】



または



であって、環上に既存の置換基の他にさらに置換基を有していてもよい。

該置換基は、イミダゾール環の環を形成する窒素原子または炭素原子の置換可能な位置に、1~3個置換していてもよい。窒素原子に置換する基としては、たとえばベンジル、トリチル、フェニルエチル、ベンズヒドリルなど本反応に影響を与えないアミノ基の保護基として知られているものが挙げられる。これらの基は任意の位置にさらに置換基を有していてもよく、該置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、メトキシ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。これらの基はたとえば加水分

解、酸化、還元など、その他通常の除去手段により容易に除去することができる。A環の炭素原子に置換する基としては、たとえば置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基などが挙げられる。該置換基を有していてもよい低級アルキルとしては、たとえばメチル、エチル、プロピル等の無置換の C_{1-4} アルキル基、たとえばブロモメチル、ジフルオロエチルなどのハロゲノー C_{1-4} アルキル基などが挙げられる。該置換基を有していてもよい低級アルコキシ基としてはたとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどの無置換の C_{1-4} アルコキシ基、たとえばクロロメトキシ、ブromoエトキシなどハロゲノー C_{1-4} アルコキシ基などが挙げられる。該置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基としては、たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニルなど無置換の C_{1-4} アルキルスルホニル基、たとえばメトキシメチルスルホニルなどの C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルスルホニル基などが挙げられる。該置換基を有していてもよいカルバモイル基としては、たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのモノーまたはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基、たとえばフェニルカルバモイル、ジフェニルカルバモイルなどのモノーまたはジ- C_{6-14} アリールカルバモイル基、たとえばベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイルなどのモノーまたはジ- C_{7-16} アラールカルバモイル基などが挙げられる。該置換基を有していてもよいスルファモイル基としては、たとえばメチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどのモノーまたはジ- C_{1-4} アルキルスルファモイル基、たとえばフェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイルなどのモノーまたはジ- C_{6-14} アリールスルファモイル基、たとえばベンジルスルファモイル、ジベンジルスルファモイルなどのモノーまたはジ- C_{7-16} アラールスルファモイル基など)などが挙げられる。

【0006】

Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば鎖式炭化水素基または環式炭化水素基などが挙げられる。

該鎖式炭化水素基としては 例えば、炭素数 1 ないし 10 の直鎖状または分枝状鎖式炭化水素基などを示し、具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。これらの中で特にアルキル基が好ましい。該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルなどの C_{1-10} アルキル基などが挙げられるが、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルなど）が好ましい。該「アルケニル基」としては、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、*sec*-ブテニルなどの C_{2-10} アルケニル基などが挙げられるが C_{2-6} アルケニル基（例えば、ビニル、1-プロペニル、アリルなど）が好ましい。該「アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、プロパルギルなどの C_{2-10} アルキニル基などが挙げられるが、 C_{2-6} アルキニル基（例えば、エチニルなど）が好ましい。

該環式炭化水素基としては 例えば、炭素数 3 ないし 18 の環式炭化水素基、具体的には、例えば、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基などが挙げられる。

該「脂環式炭化水素基」としては、例えば 3 ないし 10 個の炭素原子から構成される単環式または縮合多環式の基、具体的にはシクロアルキル基、シクロアルケニル基およびこれらと C_{6-14} 芳香族炭化水素基（例えば、ベンゼンなど）などとの 2 または 3 環式縮合環などが挙げられる。該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基などが、該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなど C_{3-6} シクロアルケニル基などが、該環式縮合環としては、たとえばインダニルなどが挙げられる。

【0007】

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば 6 ないし 18 個の炭素原子から構成される単環式芳香族炭化水素基、縮合多環式芳香族炭化水素基などが挙げられ、

具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどの C_{6-14} アリール基が挙げられ、 C_{6-10} アリール基（例えば、フェニルなど）などが好ましい。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「鎖式炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、本発明の目的が達成される限り特に限定されないが、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アシルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、オキソ基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基などが挙げられる。これらの置換基は、「鎖式炭化水素基」上に化学的に許容される範囲において置換され、その置換基の置換基数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。ただし、置換基の数が2個以上の場合は同一または相異なってもよい。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「環式炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、本発明の目的が達成される限り特に限定されないが、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、モノーまたはジ-アルキルアミノ基、アシルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基などが挙げられる。これらの置換基は、「鎖式炭化水素基」上に化学的に許容される範囲において置換され、その置換基の置換基数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。ただし、置換基の数が2個以上の場合は同一または相異なってもよい。

【0008】

「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として用いられる該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。該「アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの C_{1-10} アルコキシ基などが挙げられる。該「アシルオキシ基」としては、例えば C_{1-10} アルキル-カルボニルオキシ（例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシなど）などが挙げられる。該「アルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなどのC

C_{1-10} アルキルチオ基などが挙げられる。該「アルキルスルホニル基」としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどの C_{1-10} アルキルスルホニル基などが挙げられる。モノーまたはジアルキルアミノ基としてはたとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどの C_{1-4} アルキルアミノ基、たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ C_{1-4} アルキルアミノ基などが挙げられる。該「アシルアミノ基」としては、例えばモノーまたはジ- C_{1-10} アルキルカルボニルアミノ（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ジアセチルアミノなど）などが挙げられる。

該「アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-10} アルコキシカルボニル基などが挙げられる。該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-10} シクロアルキル基などが挙げられる。該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの C_{6-14} アリール基などが挙げられる。該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれたヘテロ原子を1または2種、好ましくは1ないし4個含む1ないし3環式芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、たとえばチエニル、ピリジル、フリルピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、テトラゾリル、キノリル、インドリル、イソインドリルなどが挙げられる。該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルなどの C_{1-10} アルキル基などが挙げられる。

【0009】

前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基のうち、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、モノーまたはジアルキルアミノ基、アシルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基は更に下記されるような置換基を、化学的に許容される範囲において1ないし5個、好ましくは1ないし

3個有していてもよい。このような置換基としては例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）が挙げられる。

Rで示される「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基としては例えば、環構成原子として炭素原子以外に、たとえば窒素原子、イオウ原子、酸素原子など少なくとも1個好ましくは1～4個の異項原子を有する飽和または不飽和4～8員の単環基、複素環基、縮合環基が挙げられ、具体的には、たとえばチエニル（2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、フリル（2-フリル、3-フリル）、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、イミダゾリル（1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、1-ピラゾリル、チアゾリル（2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、イソチアゾリル（3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル）、オキサゾリル（2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソオキサゾリル（3-イソオキサゾリル）、3-ピリダジニル、ベンゾチエニルなどが挙げられる。なかでも2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-イミダゾリル、4-イミダゾリルなどがあげられる。なかでも単環式芳香族複素環が好ましい。

Rで示される「置換基を有していてもよい複素環基」における置換基としては、該複素環基の置換可能な位置に、1～3個置換していてもよく、該置換基としては、1～5個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等の C_{1-4} アルキル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル等のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキル）、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの C_{1-3} アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどの C_{1-3} アルコキシ基、塩素原子、フッ素原子などのハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基等が挙げられる。

Rの好ましい例としては、前記のうち、置換基を有していてもよい低級アルキル基（炭素数1～4のもの）、置換基を有していてもよい低級アルケニル基（炭素数1～4のもの）、置換基を有していてもよいシクロアルキル基（炭素数3～

6のもの)、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいピリジル基が挙げられ、なかでも低級アルケニル基(炭素数1~4のもの)、シクロアルキル基(炭素数3~6のもの)、フェニル基、ピリジル基または置換基としてハロゲン(炭素数1~4のもの)が特に好ましい。

【0010】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 で示される置換基を有していてもよい水酸基としては、無置換の水酸基の他たとえば低級アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどの C_{1-4} アルコキシ基)、低級アルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど C_{1-4} アルカノイルオキシ)、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ(例、無置換のカルバモイルオキシの他たとえばメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ、メチルエチルカルバモイルオキシなど1または2個の C_{1-4} アルキル基で置換されたカルバモイルオキシ)などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 で示される置換基を有していてもよいチオール基としては、無置換のチオール基の他たとえば低級アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなどの C_{1-4} アルキルチオ基)、低級アルカノイルチオ(例、アセチルチオ、プロピオニルチオなど C_{1-4} アルカノイルチオ)などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 で示される置換基を有していてもよいアミノ基としては、無置換のアミノ基の他たとえば低級アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどの C_{1-4} アルキルアミノ基)、ジ低級アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ C_{1-4} アルキルアミノ)、 C_{1-4} アルカノイルアミノ(例、アセトアミド、プロピオンアミドなど)などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 で示されるアシル基としては、たとえばアルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどの C_{1-4} アルキルスルホニル)、置換基を有していてもよいカルバモイル基(例、メチル

カルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのモノーまたはジ- C_{1-10} アルキルカルバモイル基、たとえばフェニルカルバモイル、ジフェニルカルバモイルなどのモノーまたはジ- C_{6-14} アリールカルバモイル、たとえばベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイルなどのモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルカルバモイル基など)、置換基を有していてもよいスルファモイル(例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどのモノーまたはジ- C_{1-10} アルキルスルファモイル基、たとえばフェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイルなどのモノーまたはジ- C_{6-14} アリールスルファモイル基、たとえばベンジルスルファモイル、ジベンジルスルファモイルなどのモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルスルファモイル基など)などが挙げられる。

【0011】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 で示されるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、沃素が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としてはRで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。なかでも置換基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、その例としては、置換基を有していてもよい鎖状または環状の C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。該 C_{1-6} アルキル基は置換可能な位置に1-5個の置換基を有していてもよく、該置換基としては例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素など)、 C_{1-4} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、水酸基などが挙げられる。また、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシなどが挙げられる。該低級アルコキシ基は置換可能な位置に1-5個の置換基を有していてもよく、該置換基としては例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素など)、 C_{1-4} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 の好ましい例としては前記のうち水素原

子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子があげられ、より好ましくは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基またはハロゲン原子である。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 のうち、 R^5 は置換されていてもよい水酸基または低級アルキル基であるのが好ましく、また(1)置換基として低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、1～4個のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基またはベンジル基を有していてもよい水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、(4)低級アルキニル基、(5)低級アルカノイル基(6)置換基として低級アルカノイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基を有していてもよいアミノ基または(7)低級アルキルチオ基であるのが好ましく、さらには低級アルキル基、低級アルコキシ基または低級アルカノイルアミノ基であるのがより好ましく、メトキシ基であるのがもっとも好ましい。 R^6 は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシであるのが好ましく、水素原子または低級アルコキシであるのがより好ましい。 R^4 は(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)低級アルコキシ基または(4)水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基であるのが好ましく、水素原子または低級アルキル基であるのがより好ましい。

【0012】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 の組み合わせとしては、これらのうち1ないし3個がそれぞれ独立して置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基またはハロゲン原子であるのが好ましく、さらにこれらのうち1ないし3個がそれぞれ独立して置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい水酸基であるのがより好ましい。

R^4 、 R^5 および R^6 のいずれかが低級アルキル基または低級アルコキシ基であるのが好ましく、また R^1 、 R^2 、 R^3 および R^7 がいずれも水素原子であるのが好ましい。

上記式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) および (VI) で表される化合物において、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 で示される置換基または A 環の置換基にアミノ基、水酸基またはカルボキシル基を有する場合には、これらの保護基として知られている基によって保護されていてもよい。

アミノ基の保護基としては、前記 A 環における環構成原子としての窒素原子上に置換する基として述べたものが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素など) ニトロ基などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 3 個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、 C_{7-10} アラルキル (例えば、ベンジルなどのフェニル- C_{1-4} アルキルなど)、フェニルオキシカルボニル、ベンゾイル、(C_{7-10} アラルキルオキシ) カルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル- C_{1-4} アルキルオキシ-カルボニルなど)、ピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素など)、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピルなど)、フェニル、 C_{7-10} アラルキル (例えば、ベンジルなどのフェニル- C_{1-4} アルキルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 4 個程度である。

【0013】

本明細書において特に断らない限り、低級アルキル基、低級アルコキシ基等で示す「低級」とは炭素数 1-6 の鎖状、分枝状、または環状の炭素鎖を意味する。

一般式 (I) で表される化合物またはその塩 [以下単に化合物 (I) ということもある] と一般式 (II) で表される化合物 [以下単に化合物 (II) ということもある] を反応させ、ついで生成物を酸と接触させることにより一般式 (III) で表される化合物またはその塩 [以下単に化合物 (III) ということもある]

を製造することができる。一般式 (I) および (III) で表される化合物の塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、たとえば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など有機酸塩が挙げられる。また、一般式 (III) 中、RまたはA環の置換基がカルボキシル基などの酸性基を有する場合は、たとえばカリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩を形成することもできる。化合物 (I) と化合物 (II) との反応は通常溶媒中で行われる。該溶媒としては反応に影響のない有機溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられ、なかでもテトラヒドロフランが好ましい。溶媒の使用量は化合物 (I) に対し 50~60 当量用いるのが好ましい。化合物 (II) の使用割合は化合物 (I) に対し 3 当量以上、好ましくは 3~3.2 当量である。反応温度は -20℃~100℃、好ましくは 10~50℃であり、反応時間は 1~5 時間である。ついで生成物を酸と接触させる。該酸としてはたとえば塩酸、硫酸などの無機酸が挙げられるが、なかでも硫酸が好ましい。これらの酸は通常生成物を含む反応液に水溶液として加えればよい。好ましくは化合物 (I) に対し硫酸水溶液を 3~4 当量用いるのがよい。

このようにして得られる化合物 (III) が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。また保護基を有する場合には後述の常法によって脱保護することもできる。かくして得られる化合物 (III) は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。また単離すること

なく反応混合液のまま次の反応に用いることもできる。本反応において得られる目的化合物のなかでも1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノールは新規化合物であり種々の化合物の合成中間体として有用である。

【0014】

化合物(III)と一般式(IV)で表される化合物〔以下単に化合物(IV)ということもある〕を反応させることにより一般式(V)で表される化合物またはその塩〔以下単に化合物(V)ということもある〕を製造することができる。一般式(V)で表される化合物の塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、たとえば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など有機酸塩が挙げられる。また、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 の置換基、A環の置換基にたとえばカルボキシル基などの酸性基を有する場合は、たとえばカリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩を形成することもできる。化合物(III)と化合物(IV)との反応は通常溶媒中で行われる。該溶媒としては反応に影響のない有機溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられ、なかでもテトラヒドロフランが好ましい。溶媒の使用量は化合物(III)に対し50～60当量用いるのが好ましい。化合物(IV)の使用割合は化合物(III)に対し2.8当量以上、好ましくは2.8～3.0当量である。反応温度は-20℃～100℃、好ましくは10～50℃であり、反応時間は1～5時間である。

このようにして得られる化合物(V)が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊

離体または他の塩に変換することもできる。また保護基を有する場合には後述の常法によって脱保護することもできる。かくして得られる化合物(V)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。

また、化合物(V)は分子内に1ないしそれより多い不斉炭素を有する場合があります、これら不斉炭素に関しR配置、S配置が存在する。必要により、常法によって分離することができる。

【0015】

一般式(VI)で表される化合物またはその塩〔以下単に化合物(VI)ということもある〕とヒドロキシルアミンまたはその塩を反応させることにより化合物(I)を製造することができる。一般式(III)で表される化合物およびヒドロキシルアミンの塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、たとえば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など有機酸塩が挙げられる。また一般式(III)中、A環の置換基にたとえばカルボキシル基などの酸性基を有する場合は、たとえばカリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩を形成することもできる。化合物(VI)とヒドロキシルアミンまたはその塩との反応は通常溶媒中で行われる。該溶媒としてはピリジン系溶媒、たとえばピリジン、ピコリン、ルチジンなどが挙げられ、なかでもピリジンが好ましい。溶媒の使用量は化合物(VI)に対し0.1~1当量用いるのが好ましい。ヒドロキシルアミンまたはその塩の使用割合は化合物(VI)に対し1当量以上、好ましくは1.1~1.5当量である。反応温度は0℃~100℃、好ましくは20℃~50℃であり、反応時間は1~5時間である。

ついで生成物を脱水反応に付すことにより、化合物(I)を製造することがで

きる。脱水剤としては、たとえば酢酸無水物、酸化リン、塩化リン、塩化チオニル、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N-カルボニルジイミダゾールなどが挙げられ、なかでも酢酸無水物が好ましい。脱水剤の使用量は化合物(VI)に対し、通常1.0~2.0当量である。溶媒としては、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられるが、化合物(VI)とヒドロキシルアミンまたはその塩との反応と同じ溶媒すなわちピリジン、ピコリン、ルチジンなどのピリジン系溶媒を用いてもよい。反応温度は通常0℃~150℃、好ましくは100℃~130℃であり、反応時間は通常1~5時間である。

このようにして得られる化合物(I)が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。また保護基を有する場合には後述の常法によって脱保護することもできる。かくして得られる化合物(I)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。また単離することなく反応混合液のまま次の反応に用いることもできる。

【0016】

上記の各工程において原料または目的物となる化合物(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)および(VI)は、必要により各反応の前後において保護基を導入してもよく、また脱保護してもよい。これらの保護基の導入および脱保護は公知の方法で行うことができる。保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。また、たとえば化合物(V)がトリチル基で保護されている場合、酸性条件下での処理、または水素化分解によりトリチル基を除去することができる。該酸としては、ギ酸、酢酸等の有機酸、塩酸等の無機酸などが使用される。反応にはアルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類など、反応に不活性な溶

媒を用いて行うこともできる。反応温度は通常 0℃～100℃である。

化合物(V)は医薬として優れた効果を有しており、特にステロイドC_{17,20}リアーゼに対し優れた阻害活性を有する。化合物(V)は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト)に対して、例えば(1)悪性腫瘍(例えば、前立腺癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌など)の原発癌、およびこれらの転移、再発、(2)それらの癌に伴う諸症状(例えば、痛み、悪液質など)、(3)前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群などのような各種疾病の治療および予防薬として有用である。

化合物(V)は、単剤で使用しても優れた効果を示すが、さらに他の医薬製剤および療法と併用することによって、その効果をより一層増強させることができる。併用剤および療法としては、たとえば性ホルモン剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物アルカロイド、免疫療法剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

他の療法としては、手術、温熱療法、放射線療法などが挙げられる。

また化合物(V)を投与する化学療法とともに、たとえば除睾術を含む手術、温熱療法、放射線療法など化学療法以外の療法を併用することもできる。

【0017】

医薬的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、増粘剤；液状製剤における溶剤、分散剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして適宜適量配合される。また必要に応じて、常法にしたがって防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒド

ロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。増粘剤の好適な例としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体などが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。分散剤の好適な例としては、例えば、ツイーン (Tween) 80, HCO 60, ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸クセリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0018】

本発明の医薬製剤は、常法に従って製造することができ、製剤中の化合物 (V) の含有割合は通常 0.1 ~ 100 % (w/w) である。具体例を以下に示す。

(1) 錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤：

化合物（V）に、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤などを添加して圧縮成型し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のためのコーティングを行うことにより製造することができる。

(2) 注射剤：

化合物（V）を、例えば分散剤、保存剤、等張化剤などと共に水性注射剤として、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等の植物油、プロピレングリコール等に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤として成型することにより製造することができる。

(3) 座剤：

化合物（V）を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。このような組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド（例えば、カカオ脂、ウイテプゾル類など）、中級脂肪酸（例えば、ミグリオール類など）、あるいは植物油（例えば、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

これらの製剤における化合物（V）の配合割合は、製剤の種類により異なるが、通常0.01～50%配合される。

【0019】

前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数などにより変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の固形腫瘍患者（例えば、前立腺癌患者）に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、本発明の化合物（V）の有効量として、通常、約0.001ないし約500mg/kg体重、好ましくは、約0.1ないし約40mg/kg体重、さらに好ましくは、約0.5ないし約20mg/kg体重であるが、非経口投与の場合や他の抗癌剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物の量は、化合物の選択、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間および間隔などの状況によ

って決定されるものであり、医師の判断によって随時変更が可能である。

【0020】

前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腔内および腹腔内などへの投与を含む。

前記医薬製剤の投与期間および間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与などの方法がある。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし数回（特に1日2ないし3回）に分割して投与することが望ましい。また、徐放性の製剤として投与することや長時間かけて点滴静注することも可能である。

【0021】

【発明の実施の形態】

本発明はさらに下記の実施例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。実施例中の略号は次の意味を有する。

s: シングレット, d: ダブレット, t: トリプレット, q: クワルテット, dd: ダブルダブレット, dt: ダブルトリプレット, m: マルチプレット, br: 幅広い, J: カップリング定数, 室温: 0~30℃, DMF: ジメチルホルムアミド, THF: テトラヒドロフラン。

【実施例】

実施例 1

1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノンの製造

窒素雰囲気下、0~10℃で1.1MイソプロピルマグネシウムブロミドのTHF溶液1.4L (1.47mol, 3.2当量) に4-シアノイミダゾール42.7g (0.458mol) をTHF 500mlに溶解した溶液を30分かけて滴下した。15~25℃で3時間攪拌した。水430ml、10%硫酸水溶液860mlを順次滴下し、30分攪拌した。30%水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、pH8に調整した。分液後、水層を酢酸エチルで抽出した (300ml x2

)。有機層を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。濃縮残さをイソプロピルエーテル300mlでほぐし、結晶をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄した。真空乾燥後(40℃)、1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノン 51.9gを得た(収率82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.25(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.36(1H, quint, $J=6.9\text{Hz}$), 7.81(1H, s), 7.87(1H, s)

【0022】

実施例 2

1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパノールの製造

窒素雰囲気下、マグネシウム0.55g (22.4mmol) に THF 14ml を加えた。よう素3mgを加え、攪拌した。50℃以下を保ちながら、2-ブロモ-6-メトキシナフタレン 5.15g (21.7mmol) を THF 12ml に溶解した溶液を滴下し、15～25℃で1.5時間攪拌した。-20℃で1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノン1g (7.24mmol) を THF 5ml に溶解した溶液を滴下し、15～25℃で8時間攪拌した。飽和重曹水5ml、水5mlを順次滴下し、攪拌後、セライトろ過した。分液後、水層を酢酸エチル5mlで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。濃縮残さを酢酸エチル6ml、イソプロピルエーテル12mlでほぐし、結晶をろ取し、イソプロピルエーテル12mlで洗浄した。真空乾燥後(40℃)、1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパノールを1.8g得た(収率84%)。

実施例 3

1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-プロパノンの製造

窒素雰囲気下、0～10℃で1MエチルマグネシウムブロミドのTHF溶液68.5mL (68.5mmol、3.2当量) に4-シアノイミダゾール2g (21.4mmol) を THF 25ml に溶解した溶液を滴下し、15～25℃で4時間攪拌した。水20ml、10%硫酸水溶液45mlを順次滴下し、1時間攪拌した。30%水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、pH8に調整した。分液後、水層を酢酸エチルで抽出した(15ml x2)。有機層を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。濃縮残さをn-ヘキサン6ml

でほぐし、結晶をろ取し、*n*-ヘキサンで洗浄した。真空乾燥後 (40℃)、1-(1*H*-イミダゾール-4-イル)-1-プロパノン 1.68gを得た (収率63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.06 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.86 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.84 (1H, s)

実施例 4

1-(1*H*-イミダゾール-4-イル)-1-ブタノンの製造

窒素雰囲気下、0~10℃で1*M* *n*-プロピルマグネシウムブロミドのTHF溶液68.5 mL (68.5mmol、3.2当量) に4-シアノイミダゾール2g (21.4mmol) をTHF 25mL に溶解した溶液を滴下し、15~25℃で4時間攪拌した。水20mL、10%硫酸水溶液45 mLを順次滴下し、1時間攪拌した。30%水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、pH8に調整した。分液後、水層を酢酸エチルで抽出した (15mL x2)。有機層を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。濃縮残さを*n*-ヘキサン12mLでほぐし、結晶をろ取し、*n*-ヘキサンで洗浄した。真空乾燥後 (40℃)、1-(1*H*-イミダゾール-4-イル)-1-ブタノン 2.45gを得た (収率83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.90 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.60 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.34 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 7.85 (1H, s)

実施例 5

4-シアノイミダゾールの製造

4-ホルミルイミダゾール 50g (0.52mol) にピリジン150mLを加え、攪拌しながら塩酸ヒドロキシルアミン40.5g (0.585mol、1.13当量) を加えた。2時間攪拌後、無水酢酸92.3mL (0.978mol) を滴下した。そのまま室温になるまで攪拌し、水浴中で30%水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、pH7.9にした。酢酸エチル380mLを加え抽出し、水層を酢酸エチル250mLで再抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で2回洗浄した後、減圧濃縮した。濃縮残さにトルエンを加え、減圧濃縮した (2回)。濃縮残さをIPE 100mLでほぐし、結晶をろ取し、IPEで洗浄した。真空乾燥 (40℃) し、4-シアノイミダゾール42.7gを得た (収率88.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.91 (1H, s), 8.10 (1H, s)

【0023】

【発明の効果】

本発明によればステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害作用を有する化合物を工程数が少なく、収率がよく、しかも重金属化合物を用いることなく工業的に有利に製造することができる。

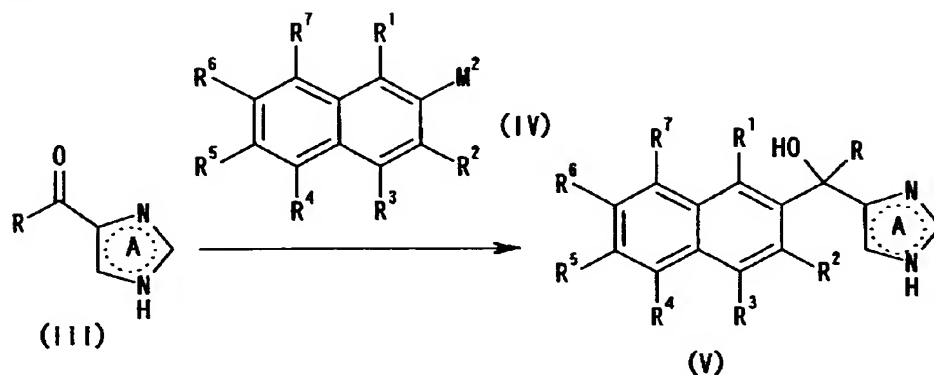
【書類名】要約書

【要約】

【課題】工程数が少なく、収率がよく、しかも重金属化合物を用いる必要のない工業的に有利なステロイドC_{17,20}リアーゼ阻害作用を有する化合物の製造法を提供する。

【解決手段】

【化1】



化合物 (III) と化合物 (IV) とを反応させる化合物 (V) の製造法。

【式中、A環は置換されていてもよいイミダゾール環を、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基、複素環基、M²はアルカリ金属原子または式：Mg-Y²（ただし、Y²はハロゲン原子）、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基等を示す。】

【選択図】なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名 武田薬品工業株式会社